

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Hizentra 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée
Hizentra 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgSC)

Un ml contient :

Immunoglobuline humaine normale..... 200 mg
(pureté : au moins 98 % d'immunoglobulines de type G (IgG))

Flacons

Chaque flacon de 5 ml de solution contient : 1 g d'immunoglobuline humaine normale
Chaque flacon de 10 ml de solution contient : 2 g d'immunoglobuline humaine normale
Chaque flacon de 20 ml de solution contient : 4 g d'immunoglobuline humaine normale
Chaque flacon de 50 ml de solution contient : 10 g d'immunoglobuline humaine normale

Seringues préremplies

Chaque seringue préremplie de 5 ml de solution contient : 1 g d'immunoglobuline humaine normale
Chaque seringue préremplie de 10 ml de solution contient : 2 g d'immunoglobuline humaine normale

Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs approximatives) :

IgG1.....69 %
IgG2.....26 %
IgG3.....3 %
IgG4.....2 %

La teneur maximale en IgA est de 50 microgrammes/ml.

Fabriqué à partir du plasma de donneurs humains.

Excipients à effet notoire

Hizentra contient approximativement 250 mmol/l (limites : 210 à 290) de L-proline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable sous-cutanée.

La solution est claire et jaune pâle ou brun clair.

Hizentra a une osmolalité approximative de 380 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de :

– Déficits immunitaires primitifs avec déficit de production d'anticorps (voir rubrique 4.4).

- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiquée.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple (MM).
- Hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) :

- Hizentra est indiqué pour le traitement des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par des IgIV.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose et le schéma posologique dépendent de l'indication.

Le traitement doit être initié et surveillé par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires/PIDC par des IgSC.

Posologie

Adultes et enfants (0 à 18 ans)

Traitement de substitution

Le produit doit être administré par voie sous-cutanée.

En traitement de substitution, la dose peut être adaptée à chaque patient en fonction de la réponse clinique et des taux résiduels d'IgG. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

La posologie doit permettre d'obtenir un taux minimal d'IgG (mesuré avant la prochaine perfusion) d'au moins 5 à 6 g/l et être dans l'intervalle de référence de l'IgG sérique pour l'âge. Une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg (1,0 à 2,5 ml/kg) de poids corporel peut être nécessaire. Elle peut être répartie sur plusieurs jours. Après avoir atteint des taux d'IgG stables, il convient d'administrer des doses d'entretien à intervalles réguliers afin de parvenir à une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg (2,0 à 4,0 ml/kg) de poids corporel. Chaque dose peut nécessiter d'être injectée sur différents sites.

Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en tenant compte de la réponse clinique du patient. Selon la réponse clinique (par ex. taux d'infection), un ajustement posologique et/ou d'intervalle de dose peut être envisagé pour atteindre des taux résiduels plus élevés.

Traitement immunomodulateur dans la PIDC

Le traitement par Hizentra est instauré 1 semaine après la dernière perfusion d'IgIV. La dose sous-cutanée recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg de poids corporel par semaine, administrée en 1 ou 2 cures sur 1 ou 2 jours consécutifs. La dose sous-cutanée initiale peut être équivalente à la précédente dose d'IgIV (calculée en dose hebdomadaire).

Par exemple, une dose de 1 g/kg d'IgIV administrée toutes les 3 semaines équivaldrait à une dose hebdomadaire de 0,33 g/kg d'Hizentra.

La dose hebdomadaire peut être divisée en doses plus faibles et administrée selon le nombre de fois souhaité par semaine. Pour une perfusion toutes les deux semaines, doubler la dose hebdomadaire d'Hizentra.

La dose devrait nécessiter d'être adaptée pour obtenir la réponse clinique désirée. La réponse clinique individuelle du patient devra être la principale considération dans l'ajustement de la dose. En cas de détérioration clinique, la dose peut être augmentée jusqu'à la dose maximale recommandée de 0,4 g/kg par semaine.

Le traitement d'entretien par Hizentra dans la PIDC n'a pas été étudié pour une période de plus de 18 mois. Une durée du traitement au-delà de 18 mois sera à personnaliser en fonction de la réponse du patient et d'un besoin démontré de poursuivre le traitement.

L'efficacité d'Hizentra par rapport au placebo a été démontrée après traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV). On ne dispose pas de données comparatives directes sur Hizentra par rapport aux IgIV. Se reporter aussi à la rubrique 5.1.

Population pédiatrique

La posologie chez les enfants et les adolescents (0-18 ans) ne diffère pas de celle chez les adultes puisque pour chaque indication, la posologie donnée est fonction du poids corporel et ajustée selon l'évolution clinique des indications du traitement de substitution.

Hizentra a été évalué chez 68 sujets pédiatriques atteints de DIP âgés de 2 à moins de 12 ans et 57 adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans. Aucune exigence relative à la dose pédiatrique n'a été nécessaire pour atteindre les taux sériques d'IgG souhaités. Hizentra n'a pas été évalué dans le cadre d'études cliniques chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans atteints de PIDC.

Population âgée

La dose étant donnée en fonction du poids corporel et ajustée en fonction de l'évolution clinique des affections susmentionnées, la dose pour la population âgée n'est pas différente de celle chez les sujets âgés de 18 à 65 ans.

Dans les études cliniques, Hizentra a été évalué chez 13 sujets atteints de DIP âgés de plus de 65 ans et aucun ajustement posologique spécifique n'a été nécessaire pour obtenir les taux d'IgG sériques souhaités.

Dans les études cliniques, Hizentra a été évalué chez 61 sujets atteints de PIDC âgés de plus de 65 ans et aucun ajustement posologique spécifique n'a été nécessaire pour obtenir le résultat clinique souhaité.

Mode d'administration

Par voie sous-cutanée uniquement.

Traitement à domicile

La perfusion sous-cutanée pour le traitement à domicile doit être initiée et surveillée par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des patients à domicile. Des dispositifs de perfusion appropriés à l'administration sous-cutanée d'immunoglobulines peuvent être utilisés. Le patient ou le soignant doivent être formés à l'utilisation des dispositifs de perfusion, à la tenue du carnet de suivi du traitement, à la reconnaissance et aux mesures à prendre en cas d'effets indésirables graves.

Hizentra peut être perfusé dans des sites tels que la région abdominale, la cuisse, le bras, et/ou la face latérale de la hanche.

Plusieurs dispositifs de perfusion peuvent être utilisés simultanément. La quantité de produit perfusé dans un site donné peut varier. Chez les nourrissons et les enfants, le site de perfusion peut être changé tous les 5-15 ml. Chez les adultes, il est possible d'administrer jusqu'à 50 ml/site. Le nombre de sites de perfusion n'est pas limité. Les sites de perfusion doivent être espacés au minimum de 5 cm.

Débit de perfusion

Hizentra peut être administré en utilisant :

- un dispositif de perfusion, ou
- une seringue à poussée manuelle.

Le débit de perfusion initial recommandé dépend des besoins du patient.

Perfusion assistée par un dispositif

Le débit de perfusion initial ne doit pas dépasser 20 ml/heure/site.

S'il est bien toléré (voir aussi rubrique 4.4), le débit de perfusion peut ensuite être augmenté progressivement jusqu'à 35 ml/heure/site pendant les deux perfusions suivantes. Par la suite, si le

patient tolère les premières perfusions à la dose complète par site et au débit maximal, une augmentation du débit de perfusion des perfusions suivantes peut être envisagée à la discrétion du patient et sur la base du jugement du professionnel de santé.

Perfusion par seringue à poussée manuelle

Le débit de perfusion initial recommandé ne doit pas dépasser 0,5 ml/min/site (30 ml/heure/site). S'il est bien toléré (voir aussi rubrique 4.4), le débit de perfusion peut être augmenté jusqu'à 2,0 ml/min/site (120 ml/heure/site). Par la suite, si le patient tolère les premières perfusions à la dose complète par site et au débit maximal, une augmentation du débit de perfusion des perfusions suivantes peut être envisagée à la discrétion du patient et sur la base du jugement du professionnel de santé.

Une aiguille de 24 gauge ou de plus grand diamètre (c'est-à-dire, un plus petit numéro de gauge) peut être nécessaire pour permettre de perfuser les patients à des débits plus élevés. L'utilisation d'aiguilles plus fines (c'est-à-dire, numéro de gauge plus grand) peut rendre plus difficile l'administration manuelle d'Hizentra. Un seul site de perfusion par seringue peut être utilisé. Si l'administration avec une seringue supplémentaire d'Hizentra est requise, une nouvelle aiguille d'injection stérile doit être utilisée et le site de perfusion doit être changé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'hyperprolénémie de type I ou II.

Hizentra ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hizentra doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. L'administration accidentelle d'Hizentra dans un vaisseau sanguin peut entraîner un choc.

Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 4.2 doit être respecté. Les patients doivent être étroitement suivis et surveillés à la recherche d'un éventuel effet indésirable au cours de la perfusion.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment chez les patients recevant pour la première fois une immunoglobuline humaine normale ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale ou lorsque le traitement a été suspendu pendant plus de huit semaines.

Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en s'assurant que les patients :

- ne soient pas sensibles à l'immunoglobuline humaine normale en commençant par injecter lentement le produit (voir rubrique 4.2) ;
- soient étroitement surveillés à la recherche de tout symptôme pendant toute la durée de la perfusion. Plus particulièrement, afin de détecter des réactions indésirables potentielles, les patients naïfs de traitement à l'immunoglobuline humaine normale, les patients préalablement traités par un autre produit ou, après une longue période depuis la précédente perfusion doivent être surveillés au cours de la première perfusion et pendant l'heure qui suit.

Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration.

Toute suspicion de réaction allergique ou anaphylactique exige un arrêt immédiat de l'injection. En cas d'état de choc, un traitement médical adapté doit être administré.

Hypersensibilité

Les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent apparaître notamment chez les patients présentant des anticorps anti-IgA qui doivent être traités avec précaution. Les patients possédant des anticorps anti-IgA, pour lesquels l'administration par voie sous-cutanée d'un traitement par IgG demeure la seule option, doivent être traités par Hizentra uniquement sous étroite surveillance médicale.

Rarement, l'immunoglobuline humaine normale peut entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui avaient toléré un traitement antérieur avec l'immunoglobuline humaine normale.

Thromboembolie

Des événements thromboemboliques artériels et veineux, incluant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, ont été associés à l'utilisation des immunoglobulines. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants d'événements thrombotiques (par exemple âge avancé, hypertension, diabète sucré et antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, patients avec troubles de la coagulation héréditaires ou acquis, patients immobilisés pendant de longues périodes, patients sévèrement hypovolémiques, patients atteints de maladies augmentant la viscosité du sang). Il convient d'indiquer aux patients quels sont les premiers symptômes des événements thromboemboliques, y compris essoufflement, douleur et gonflement d'un membre, déficits neurologiques centraux et douleur thoracique, et de leur conseiller de contacter leur médecin dès qu'apparaissent ces symptômes. Les patients doivent être suffisamment hydratés avant d'utiliser des immunoglobulines.

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Des cas de SMA ont été rapportés lors de l'utilisation des IgIV ou des IgSC. Généralement, le syndrome commence à se manifester plusieurs heures à 2 jours après le traitement par immunoglobuline. Le SMA se caractérise par les signes et symptômes suivants : sévères maux de tête, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, nausée et vomissement. Les patients présentant des signes et symptômes du SMA doivent faire l'objet d'un examen neurologique approfondi, incluant des examens du LCR, afin d'écartier toute autre cause d'une méningite. L'interruption du traitement par immunoglobuline peut entraîner la rémission du SMA en l'espace de quelques jours et sans laisser de séquelles.

Information sur la prévention du risque de transmission d'agents infectieux

Les mesures habituelles de prévention des infections dues à l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et aux autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que les virus non enveloppés VHA et parvovirus B19.

L'expérience clinique est rassurante, ne rapportant pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines et l'on présume que les anticorps présents contribuent fortement à la sécurité virale.

Interférence avec des tests sérologiques

Après une perfusion d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés passivement dans le sang des patients peut être responsable de résultats faussement positifs lors des dosages sérologiques.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D, peut interférer avec certains tests sérologiques de recherche d'allo-anticorps contre les globules rouges (test de Coombs).

Teneur en sodium

Hizentra est essentiellement sans sodium.

Population pédiatrique

Les mêmes avertissements et précautions s'appliquent à la population pédiatrique.

Population âgée

Les mêmes avertissements et précautions s'appliquent à la population âgée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Vaccins à virus vivant atténué

L'administration d'immunoglobuline peut entraver, pendant une période d'au moins 6 semaines et jusqu'à 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué, comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, un intervalle de 3 mois doit s'écouler avant une vaccination avec des vaccins constitués de virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette diminution d'efficacité peut persister jusqu'à 1 an. Par conséquent, il est nécessaire de contrôler la teneur en anticorps chez les patients vaccinés contre la rougeole.

Population pédiatrique

Les mêmes interactions risquent de se produire dans la population pédiatrique.

Population âgée

Les mêmes interactions risquent de se produire dans la population âgée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données d'études cliniques prospectives relatives à l'utilisation d'immunoglobulines humaines normales chez la femme enceinte sont limitées. Par conséquent, Hizentra doit être administré avec précaution chez la femme enceinte. L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet délétère sur la grossesse, ou pour le fœtus et le nouveau-né.

La poursuite du traitement chez la femme enceinte assure une immunité passive pour le nouveau-né.

Allaitement

Les données d'études cliniques prospectives relatives à l'utilisation d'immunoglobulines humaines normales chez la femme allaitant sont limitées. Par conséquent, Hizentra doit être administré avec précaution chez la femme allaitant. L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet délétère sur le nouveau-né.

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait et peuvent contribuer à la transmission d'anticorps protecteurs au nouveau-né.

Fécondité

L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet délétère sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La capacité à conduire et à utiliser des machines peut être altérée par certains effets indésirables associés à Hizentra. Les patients qui présentent des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci disparaissent avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions indésirables de type frissons, céphalée, fièvre, vomissement, réactions allergiques, nausée, arthralgie, hypotension artérielle et lombalgie modérée peuvent survenir occasionnellement.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'administration antérieure.

Parmi les réactions locales observées aux sites de perfusion figurent : gonflement, douleur, rougeur, induration, sensation de chaleur locale, démangeaisons, ecchymose et rash.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables (EI) ont été recueillis dans 7 essais cliniques de phase III menés chez des patients atteints de déficit immunitaire primitif (DIP) (n = 231), 2 études de phase IV menés chez des patients atteints de DIP (n=74), 1 étude de phase III (n = 115) et 1 étude d'extension (n = 82) menés chez des patients atteints de PIDC (N total=502 patients; 26,646 perfusions).

Les EI rapportés au cours de ces études cliniques sont résumés et présentés selon la terminologie MedDRA System Organ Class (SOC and Preferred Term level) et par fréquence ci-dessous.

La fréquence par patient ou par perfusion a été évaluée selon les critères suivants : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$). Dans le cas des EI spontanés post-commercialisation, la fréquence des déclarations est considérée comme inconnue.

Fréquence des effets indésirables (EI) associés à Hizentra obtenus à partir des études cliniques et de la surveillance post-commercialisation, Taux de déclaration par patient ou par perfusion

Classe de systèmes d'organes (SOC, MedDRA)	EI (Termes préférentiels MedDRA, PT)	Catégorie de fréquence des EI par patient	Catégorie de fréquence des EI par perfusion
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent	Rare
	Réaction anaphylactique	Inconnue	Inconnue
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent	Peu fréquent
	Vertiges, migraine	Fréquent	Rare
	Tremblements (y compris hyperactivité psychomotrice)	Peu fréquent	Rare
	Syndrome de méningite aseptique	Peu fréquent	Très rare
	Sensation de brûlure	Inconnue	Inconnue
Affections cardiaques	Tachycardie	Peu fréquent	Très rare
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquent	Rare
	Rougeur	Peu fréquent	Rare
	Evènements emboliques et thrombotiques	Inconnue	Inconnue
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, douleur abdominale	Fréquent	Peu fréquent
	Nausée, vomissements	Fréquent	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Très fréquent	Peu fréquent
	Prurit, urticaire	Fréquent	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique, arthralgie	Fréquent	Peu fréquent
	Spasme musculaire, faiblesse musculaire	Peu fréquent	Rare
	Réactions au site de perfusion	Très fréquent	Très fréquent
	Fatigue (y compris malaise), pyrexie	Fréquent	Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes (SOC, MedDRA)	EI (Termes préférentiels MedDRA, PT)	Catégorie de fréquence des EI par patient	Catégorie de fréquence des EI par perfusion
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur thoracique, syndrome pseudogrippal, douleur	Fréquent	Rare
	Frissons (y compris hypothermie)	Peu fréquent	Rare
	Ulcère au site de perfusion	Inconnue	Inconnue
Investigations	Augmentation de la créatininémie	Peu fréquent	Rare

Population pédiatrique

Des essais cliniques avec Hizentra ont montré un profil de sécurité global similaire chez des patients pédiatriques et adultes atteints de DIP.

Hizentra n'a pas été évalué dans les études cliniques chez les enfants de moins de 18 ans atteints de PIDC.

Population âgée

Les mêmes effets indésirables peuvent se produire dans la population âgée. Les informations disponibles provenant d'essais cliniques n'ont montré aucune différence entre le profil de sécurité des patients ≥ 65 ans et celui des patients plus jeunes.

L'expérience post-commercialisation d'Hizentra chez les patients ≥ 65 ans montre un profil de sécurité similaire à celui des patients plus jeunes.

Veillez-vous référer à la rubrique 4.4 pour des détails sur les facteurs de risque et les recommandations relatives à la surveillance.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles

Madou

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Allée Marconi – Villa Louvigny

L-2120 Luxembourg

Tél.: (+352) 2478 5592

Fax: (+352) 2479 5615

E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Site internet : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Les conséquences d'un surdosage ne sont pas connues.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antisérums et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales pour administration extravasculaire, code ATC : J06BA01.

L'immunoglobuline humaine normale contient principalement de l'immunoglobuline G (IgG) avec un large spectre d'anticorps contre les agents infectieux.

L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG présents dans la population normale. En général, elle est préparée à partir de pools de plasma provenant d'un minimum de 1 000 donneurs. La répartition des sous-classes d'immunoglobuline G est étroitement proportionnelle à celle du plasma humain natif.

Mécanisme d'action

Dans le déficit immunitaire, des doses appropriées d'Hizentra sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'anticorps immunoglobuline G et ainsi aider à prévenir les infections.

Le mécanisme d'action dans les indications autres que le traitement de substitution n'est pas entièrement élucidé, mais inclut des effets immunomodulateurs.

DIP

Dans l'étude pivot européenne, prospective, multicentrique, à un bras, en ouvert, 51 sujets atteints de déficit immunitaire primitif, âgés de 3 à 60 ans, ont été traités par Hizentra pendant une période allant jusqu'à 41 semaines. La dose moyenne administrée chaque semaine était de 0,12 g/kg de poids corporel (p.c.). Ainsi, il a été possible de maintenir des taux résiduels d'IgG à des concentrations moyennes comprises entre 7,99 et 8,25 g/l tout au long de la durée du traitement. Les sujets ont reçu au total 1 831 perfusions de Hizentra chaque semaine.

Dans l'étude américaine, prospective, multicentrique, à un bras, en ouvert, 49 sujets atteints de déficit immunitaire primitif, âgés de 5 à 72 ans, ont été traités par Hizentra pendant une période allant jusqu'à 15 mois. La dose moyenne administrée chaque semaine était de 0,23 g/kg de poids corporel (p.c.). Ainsi, il a été possible de maintenir des taux résiduels d'IgG à une concentration moyenne de 12,53 g/l tout au long de la durée du traitement. Les sujets ont reçu au total 2 264 perfusions de Hizentra chaque semaine.

Aucune infection bactérienne grave n'a été rapportée pendant la période d'efficacité chez les sujets recevant Hizentra au cours des études cliniques.

Afin d'évaluer la sécurité et la tolérance de débits de perfusion supérieurs administrés au moyen d'une seringue à poussée manuelle ou d'une pompe à perfusion, 49 sujets atteints de DIP âgés de 2 à 75 ans ont été recrutés dans l'étude de phase IV HILO (Hizentra Label Optimization) multicentrique, non randomisée, en ouvert, menée en bras parallèles et ont été traités par Hizentra pendant au moins 12 semaines (11 enfants âgés de 2 à <18 ans, 35 adultes âgés de 18 à 65 ans et 3 sujets âgés de >65 ans). Dans le premier groupe de sujets recevant Hizentra au moyen d'une seringue à poussée manuelle (n = 16), de 2 à 7 perfusions par semaine ont été administrées à des débits de 30, 60 et 120 ml/heure/site (voir rubrique 4.2). Dans le second groupe de sujets recevant Hizentra au moyen d'une pompe à perfusion (n = 18), des perfusions hebdomadaires d'Hizentra ont été administrées à des débits de 25, 50, 75 et 100 ml/heure/site. Dans un troisième groupe, des volumes de perfusion de 25, 40 et 50 ml par site ont en outre été évalués avec une administration par pompe à perfusion à des doses hebdomadaires d'Hizentra (n = 15). Dans les trois groupes, chaque paramètre de perfusion était utilisé pendant 4 semaines, après quoi les sujets ayant reçu avec succès le nombre minimal requis de perfusions valides pouvaient passer au paramètre supérieur suivant de perfusion.

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de sujets répondant à un paramètre de perfusion supérieur :

Groupe	Paramètre de perfusion et taux de répondeurs (%)			
1. débits de perfusion par seringue à poussée manuelle	30 ml/heure/site	60 ml/heure/site	120 ml/heure/site	-
	100,0 %	100,0 %	87,5 %	-
2. débits de pompe à perfusion	25 ml/heure/site	50 ml/heure/site	75 ml/heure/site	100 ml/heure/site
	77,8 %	77,8 %	66,7 %	61,1 %
3. volumes de pompe à perfusion	25 ml/site	40 ml/site	50 ml/site	-
	86,7 %	73,3 %	73,3 %	-

Répondeur : dans le groupe pompe à perfusion, un sujet ayant reçu ≥ 3 perfusions valides sur 4 pour un paramètre de perfusion ; dans le groupe perfusion par seringue à poussée manuelle, un patient ayant reçu ≥ 60 % de perfusions valides pour un paramètre de perfusion. Une perfusion était considérée comme valide si ≥ 95 % du débit/volume prévu pour ≥ 1 site de perfusion étaient atteints.

D'une manière générale, le nombre de perfusions sans réactions locales sévères par rapport au nombre total de perfusions (tolérance) était $\geq 0,98$ dans tous les groupes, pour tous les paramètres de perfusion. Aucune différence cliniquement pertinente de concentrations minimales des IgG sériques n'a été observée entre l'inclusion au jour 1 et la fin de l'étude, chez tous les sujets.

PIDC

La sécurité, l'efficacité et la tolérance d'Hizentra ont été évaluées chez les patients atteints de PIDC dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo et menée en groupe parallèle, l'étude PATH [Polyneuropathy and Treatment with Hizentra]. 172 adultes atteints de PIDC certaine ou probable précédemment traités et ayant répondu aux IgIV ont été randomisés dans un groupe Hizentra à la dose hebdomadaire de 0,2 g/kg p. c., dans un groupe Hizentra à la dose hebdomadaire de 0,4 g/kg p. c. et dans un groupe placebo, puis suivis pendant 24 semaines. La durée moyenne d'exposition était de 118,9 jours dans le groupe Hizentra à la dose de 0,2 g/kg p. c. et de 129 jours dans le groupe Hizentra à la dose de 0,4 g/kg p. c. (exposition maximale jusqu'à 167 et 166 jours dans chaque groupe, respectivement). Les sujets utilisaient généralement 4 sites de perfusion en parallèle (jusqu'à 8 sites en parallèle). Au total, 57 sujets du groupe placebo ont reçu 1514 perfusions, 57 sujets du groupe Hizentra à la dose de 0,2 g/kg p. c. ont reçu 2007 perfusions et 58 sujets du groupe Hizentra à la dose de 0,4 g/kg p. c. ont reçu 2218 perfusions (soit un total de 5739 perfusions).

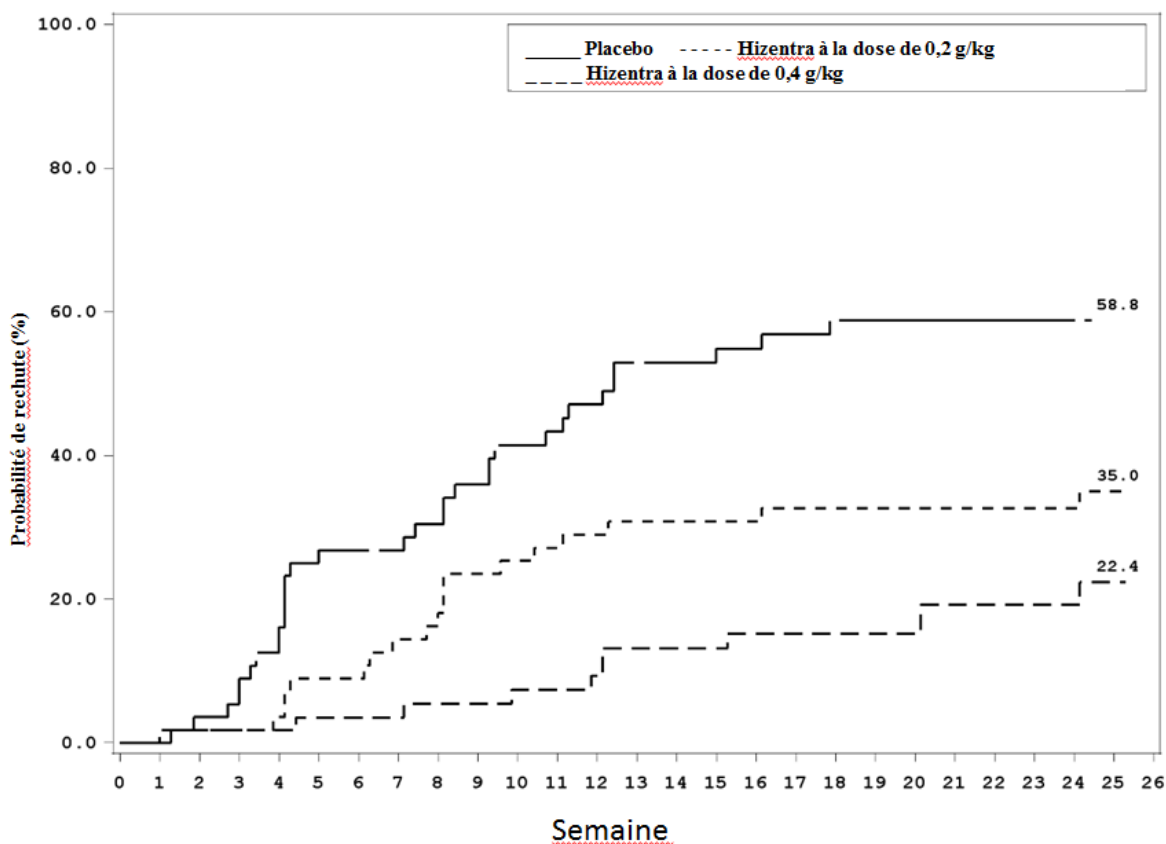
Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de sujets présentant une rechute de la PIDC (définie comme une augmentation ≥ 1 point du score Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment [INCAT] ajusté par rapport au score initial) ou qui se sont retirés de l'étude pour toute autre raison au cours de la période de traitement par Hizentra.

Les deux doses d'Hizentra ont démontré une supériorité par rapport au placebo pour le critère principal. Un pourcentage plus faible statistiquement significatif de sujets traités par Hizentra, 32,8 % pour le groupe traité à la dose de 0,4 g/kg p. c. et 38,6 % pour le groupe traité à la dose de 0,2 g/kg p. c., ont eu une rechute de la PIDC ou retirés pour d'autres raisons, comparativement à 63,2 % des sujets traités par placebo ($p < 0,001$ ou $p = 0,007$, respectivement). Si l'on ne tient compte que de la rechute, les taux de rechute de la PIDC étaient de 19,0 % pour le groupe Hizentra traité à la dose de 0,4 g/kg p. c. et de 33,3 % pour le groupe Hizentra traité à la dose de 0,2 g/kg p. c., comparativement à 56,1 % pour le groupe placebo ($p < 0,001$ ou $p = 0,012$, respectivement). Par conséquent, au cours de la période de traitement allant jusqu'à 24 semaines, Hizentra a prévenu la rechute chez 81 % et 67 % des sujets du groupe traité à la dose de 0,4 g/kg p. c. et traité à la dose de 0,2 g/kg p. c., respectivement, tandis que dans le groupe placebo, 44 % des sujets n'ont pas connu de rechute.

Le délai avant rechute de la PIDC (figure 1) a été évalué, et les probabilités correspondantes de rechute de la PIDC basées sur les estimations de Kaplan-Meier étaient les suivantes : groupe placebo, 58,8 %; groupe Hizentra à la dose de 0,2 /kg p. c. , 35,0 %; et groupe Hizentra à la dose de 0,4 g/kg p. c., 22,4 %. Les Hazard ratio (IC 95 %) pour la dose la plus faible et la dose la plus élevée comparativement au placebo étaient de 0,48 (0,27, 0,85) et de 0,25 (0,12, 0,49) respectivement.

La différence observée entre les groupes traités par Hizentra à la dose de 0,2 g/kg p. c. et à la dose de 0,4 g/kg p. c. n'a pas atteint une significativité statistique.

Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier du temps jusqu'à rechute de la PIDC



Dans les scores d'efficacité (score INCAT, force de préhension moyenne et score total du Medical Research Council), l'état des sujets des deux groupes traités par Hizentra est resté stable, tandis que l'état des sujets du groupe placebo s'est détérioré. Le score R-ODS (*Rasch-built Overall Disability Scale*) est resté stable pour les sujets du groupe Hizentra recevant la dose la plus élevée. Chez les sujets des deux groupes Hizentra, les paramètres électrophysiologiques sont restés stables.

Une étude d'extension de phase III, multicentrique, en ouvert sur 48 semaines, a été menée auprès de 82 patients atteints de PIDC issus de l'étude PATH. L'étude d'extension a porté sur la sécurité et l'efficacité à long terme du traitement d'entretien par Hizentra à deux doses hebdomadaires, soit 0,2 g/kg p.c. et 0,4 g/kg p.c. En raison du design de l'étude, le même sujet a pu recevoir les deux doses pendant l'étude ; 72 sujets ont reçu des doses de 0,4 g/kg et 73 sujets ont reçu des doses de 0,2 g/kg pendant la période d'évaluation de l'efficacité. La période moyenne d'évaluation de l'efficacité était de 125,8 jours (intervalle : 1-330) dans le groupe 0,2 g/kg p.c. et de 196,1 jours (intervalle : 1-330) dans le groupe 0,4 g/kg p.c.. Les patients qui ont terminé l'étude pivot PATH sans présenter de rechute avec une dose de 0,4 g/kg p.c. et qui avaient initialement reçu cette dose dans l'étude d'extension ont eu un taux de rechute de 5,6 % (1/18 patients). Chez tous les patients ayant reçu 0,4 g/kg p.c. dans l'étude d'extension PATH, 9,7 % (7/72 patients) ont fait une rechute. Les patients qui ont terminé l'étude PATH sans rechute avec une dose de 0,2 g/kg p.c. et qui avaient initialement reçu cette dose dans l'étude d'extension ont eu un taux de rechute de 50 % (3/6 patients). Chez tous les patients ayant reçu 0,2 g/kg p.c. dans l'étude d'extension, 47,9 % (35/73 patients) ont présenté une rechute. Dans l'étude d'extension, il a été possible de diminuer la dose de 0,4 g/kg à 0,2 g/kg p.c. chez 67,9 % des sujets (19/28 patients) ayant terminé l'étude PATH à une dose de 0,4 g/kg p.c. sans présenter de rechute, les 9 patients en rechute ont tous récupéré dans les 4 semaines suivant le traitement par 0,4 g/kg p.c.. La force de préhension, le score total MRC et le score centile R-ODS sont restés stables par rapport à la baseline chez les patients qui n'ont jamais eu de rechute dans l'étude d'extension.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Hizentra ont été établies chez des sujets pédiatriques âgés de 2 à 18 ans. Hizentra a été évalué chez 68 sujets pédiatriques atteints de DIP âgés de 2 à moins de 12 ans et chez 57 sujets pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans. Il n'y avait aucune différence au niveau des profils pharmacocinétiques, de sécurité et d'efficacité par rapport aux sujets adultes. Aucun ajustement spécifique de la dose pédiatrique n'a été nécessaire pour atteindre les taux d'IgG sériques souhaités. Aucune différence n'a été observée au niveau des propriétés pharmacodynamiques entre les patients adultes et les patients pédiatriques atteints de DIP ayant participé aux études. Hizentra n'a pas été évalué dans le cadre d'études cliniques chez des patients pédiatriques de moins de 18 ans atteints de PIDC.

Population âgée

Aucune différence globale de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets atteints de DIP âgés de plus de 65 ans et les sujets atteints de DIP âgés de 18 à 65 ans. Dans les études cliniques, Hizentra a été évalué chez 13 patients atteints de DIP âgés de plus de 65 ans. Aucune différence globale de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets atteints de PIDC âgés de plus de 65 ans et les sujets atteints de PIDC âgés de 18 à 65 ans. Dans les études cliniques menées auprès de patients atteints de PIDC, 61 sujets âgés de plus de 65 ans ont été traités par Hizentra.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Après administration par voie sous-cutanée de Hizentra, les pics plasmatiques sont atteints en 2 jours environ.

Elimination

Les IgG et les complexes IgG sont dégradés dans les cellules du système réticulo-endothélial.

DIP

Lors d'un essai clinique de phase III évaluant Hizentra (n = 46), les sujets ont atteint des taux résiduels stables (taux moyen de 8,1 g/l) pendant 29 semaines alors qu'ils recevaient chaque semaine une dose moyenne comprise entre 0,06 et 0,24 g/kg de poids corporel.

Des simulations basées sur des modèles pharmacocinétiques de population empiriques ont suggéré que des niveaux d'exposition aux IgG comparables ($ASC_{0-14\text{jours}}$, $C_{\min 14\text{jours}}$) peuvent être obtenus si Hizentra est administré par voie sous-cutanée toutes les deux semaines en utilisant le double de la dose hebdomadaire pendant le traitement d'entretien.

Ces simulations ont en outre suggéré que des taux sériques résiduels comparables d'IgG peuvent être obtenus lorsque la dose d'entretien hebdomadaire d'Hizentra est administrée en quantités proportionnelles plus d'une fois par semaine (par exemple, 2 fois par semaine, 3 fois par semaine, 5 fois par semaine ou tous les jours).

La simulation de l'absence d'administration de 2 à 3 doses quotidiennes aboutie à une réduction médiane des taux sériques d'IgG $\leq 4\%$ par rapport à l'administration quotidienne régulière. En compensant les doses non administrées lorsque l'administration quotidienne reprend, le profil des concentrations médianes est restauré en 2 à 3 jours. Si les doses non administrées ne sont pas compensées lors de la reprise de l'administration, les taux résiduels d'IgG peuvent mettre jusqu'à 5 à 6 semaines pour revenir à l'état d'équilibre.

Population pédiatrique

Aucune différence n'a été observée en termes de paramètres pharmacocinétiques entre les patients adultes et les patients pédiatriques dans les études DIP.

Population âgée

Aucune différence globale en termes de paramètres pharmacocinétiques n'a été observée entre les sujets atteints de DIP âgés de plus de 65 ans et les sujets âgés de 18 à 65 ans.

PIDC

Dans l'étude PATH, les sujets (n = 172) ont atteint des taux résiduels stables sur une période de 24 semaines lorsqu'ils recevaient des doses hebdomadaires de 0,2 g/kg p. c. et de 0,4 g/kg p. c., respectivement. La concentration minimale moyenne d'IgG (SD) après traitement par Hizentra dans le groupe traité à la dose de 0,4 g/kg p. c. était de 20,4 (3,24) g/l et de 15,4 (3,06) g/l dans le groupe traité à la dose de 0,2 g/kg p. c. Des simulations avec des modèles pharmacocinétiques de la population dans l'étude PATH suggèrent qu'une exposition aux IgG comparable (C_{max}, ASC₀₋₁₄ jours, C_{min}, 14 jours) est atteinte lorsque le double de la dose hebdomadaire d'Hizentra est administrée toutes les deux semaines chez les sujets atteints de PIDC. En outre, ces simulations suggèrent qu'une exposition aux IgG comparable est obtenue lorsque la dose d'entretien hebdomadaire d'Hizentra est divisée en plusieurs doses plus fréquentes (2 à 7 fois par semaine) dans la population des patients atteints de PIDC.

Population pédiatrique

Hizentra n'a pas été évalué dans le cadre d'études cliniques chez des patients pédiatriques de moins de 18 ans atteints du PIDC.

Population âgée

Aucune différence globale en termes de paramètres pharmacocinétiques n'a été observée entre les sujets atteints de PIDC âgés de plus de 65 ans et les sujets âgés de 18 à 65 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les immunoglobulines sont des constituants normaux du corps humain. La L-proline est un acide aminé physiologique non-essentiel.

La sécurité de Hizentra a été évaluée dans plusieurs études précliniques, avec une attention particulière portée à l'excipient L-proline. Les données non-cliniques obtenues sur la base des études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie conventionnelles n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-proline
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Une fois le flacon ou le blister de la seringue préremplie ouvert, la solution doit être utilisée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon ou le blister de la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons

5, 10 ou 20 ml de solution en flacon (verre de type I) et 50 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (caoutchouc halobutyl), d'une capsule (sertissage en aluminium) et d'un disque amovible (plastique).

Boîtes de 1, 10 ou 20 flacons :

1 g / 5 ml

2 g / 10 ml

4 g / 20 ml

10 g / 50 ml

Seringues préremplies

5, ou 10 ml de solution en seringue préremplie (copolymère cyclo-oléfine- (COC))

Boîtes de 1 ou 10 seringues préremplies :

1 g / 5 ml

2 g / 10 ml

Les cotons imbibés d'alcool, les aiguilles et autres fournitures ou matériel ne sont pas contenus dans la boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Hizentra est une solution prête à l'emploi dans des flacons à usage unique ou dans des seringues préremplies à usage unique. Comme la solution ne contient pas de conservateur, Hizentra doit être utilisé/ perfusé dès que possible après l'ouverture du flacon ou du blister de la seringue préremplie.

Le médicament doit être à température ambiante ou corporelle avant utilisation.

La solution doit être claire et jaune pâle ou brun clair.

Des solutions troubles ou présentant un dépôt ne doivent pas être utilisées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Flacons

EU/1/11/687/001
EU/1/11/687/002
EU/1/11/687/003
EU/1/11/687/004
EU/1/11/687/005
EU/1/11/687/006
EU/1/11/687/010
EU/1/11/687/011
EU/1/11/687/012
EU/1/11/687/013
EU/1/11/687/014

Seringues préremplies

EU/1/11/687/015
EU/1/11/687/016
EU/1/11/687/017
EU/1/11/687/018

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 14 avril 2011
Date de premier renouvellement : 18 février 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2020

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu/>